

Antibiotic resistance in the community

Citation for published version (APA):

Bruinsma, N. (2002). *Antibiotic resistance in the community*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universiteit Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20021212nb>

Document status and date:

Published: 01/01/2002

DOI:

[10.26481/dis.20021212nb](https://doi.org/10.26481/dis.20021212nb)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

CHAPTER 7

Summary and General Discussion

SUMMARY

Antibiotic resistance poses a serious public health threat. Infections caused by resistant bacteria are often resistant to more than one antibiotic, and are therefore difficult to treat and to control. In 1992, the CDC estimated that more than 13 000 hospital patients in the USA died of antibiotic resistant infections. Since then, the number of antibiotic resistant infections and associated deaths has risen every year. Until a few years ago, new antibiotics have always appeared just in the nick of time, before resistance problems got out of hand. However, now the increasingly rapid pace at which bacteria develop and acquire new drug resistance profiles, seem to outpace the rate at which the pharmaceutical industry is able to develop and market new antibiotics.

In the emergence of antibiotic resistance three stages can be differentiated. First susceptible bacteria need to acquire resistance either by mutation or by gaining possession of new exogenous resistance genes. Whether these resistant strains will survive and replicate depends in large degree on the selection pressure. If due to the increasing use of antibiotics susceptible bacteria present are eliminated, their resistant kin will replace them and the majority of the population will become resistant. The major selection factor is therefore the volume of antibiotic use. The more antibiotics are used, the more they select for resistance. Next to selection pressure of antibiotic use, the dissemination of resistant bacteria and resistance genes is a very important factor for antibiotic resistance to spread. Dissemination of resistant bacteria through direct or indirect contact may cause colonisation by drug-resistant bacteria or transfer of resistance genes to the endogenous flora from one individual to another. The excessive use of antibiotics by mankind has led to the accumulation of large numbers of antibiotic resistant bacteria in the environment and the endogenous flora of man and other animals, that forms an enormous and often underestimated reservoir of resistance genes for pathogenic bacteria. In fact resistance in pathogenic bacteria should be considered as only the top of the resistance iceberg.

Although most antibiotics are consumed in the community (80%), the relation of antibiotic consumption and resistance in the community has been less thoroughly studied. In CHAPTER 2, antibiotic use was related to the prevalence of antibiotic resistant *Escherichia coli* and enterococci isolated from healthy volunteers living in the south of the Netherlands in 1996 and 1999. In this thesis *E. coli* and enterococci were used as faecal indicator bacteria belonging to the endogenous flora of humans and animals. No change in the total use of antibiotics the Dutch community was observed between 1996 and 1999 (3,542 and 3,598 DDD/1000 inhabitants/year). However, the increased fluoroquinolone use (+18%) and the increased prevalence of ciprofloxacin resistance from zero to 2% is a point of concern, especially since this was accompanied by a significant shift towards higher MIC values ($p < 0.05$). Furthermore, a significant decrease in the prevalence of vancomycin resistant enterococci ($p < 0.05$) and a significant shift towards lower MIC values for avoparcin, a glycopeptide previously used as growth promoter in animal husbandry, was found ($p < 0.05$). This was most likely the result of the registration suspension of avoparcin use in animals in April 1997 in the EU.

In CHAPTER 3, regional differences of antibiotic use and the prevalence of antibiotic resistant faecal *E. coli* and enterococci, were determined in 3 cities, one in the south (Maastricht), one in the west (Rotterdam) and the other in the north of the Netherlands (Groningen). Differences in antibiotic consumption were observed between the regions of 11.19, 10.84 and 7.16 DDD (defined daily dosage) per 1000 inhabitants per day, for Maastricht, Rotterdam, and Groningen respectively. No significant regional differences were found for the prevalence of antibiotic resistance for both *E. coli* and enterococci. However, the observed differences in antibiotic consumption were mainly for very recently introduced new antibiotics, therefore this might still cause changes in antibiotic resistance in the near future.

Besides selection pressure (antibiotic use), dissemination of resistant bacteria and resistance genes among individuals further extend the prevalence of antibiotic resistance in a population. It is well recognised that dissemination of antibiotic resistant micro-organisms from patient to patient directly, via utensils or health care workers is an important cause of hospital acquired infections and also facilitates the

transmission of resistant bacteria. Analogous to the hospital situation where patients live closely together in a relatively small area, population density may be considered a crowding factor outside the hospital. In CHAPTER 4 antibiotic consumption and population density were related to the prevalence of antibiotic resistant faecal *E. coli* and enterococci of healthy volunteers living in three cities from three different countries i.e. Canada, Greece, and the Netherlands. In both Newfoundland (Canada) and Greece (Athens) the overall consumption of antibiotics (28 DDD/1000 inhabitants/day (DID)) was more than three times higher compared to that of the Netherlands (9 DID). The lowest prevalence of resistant *E. coli* to the majority of antibiotics tested was found for the samples from Newfoundland and was significant ($p < 0.05$) for cefazolin, oxytetracycline, and trimethoprim. A poor correlation between the number of DID and the prevalence of resistance was observed (the Pearson correlation coefficient (Pcc) ranged between -0.93 and 0.87). However, when population density was taken into consideration and antibiotic consumption was expressed in DSD (DDD/square kilometre/day), a strong correlation was found (and Pcc ranged between 0.86 and 1.00). This study suggests that population density is an important factor in the development of antibiotic resistance, and warrants special attention as a factor in resistance epidemiology.

Many studies have shown that hospitalisation can lead to an increase in antibiotic resistance in pathogenic bacteria. However the effect of hospitalisation on the prevalence of antibiotic resistance of commensal intestinal bacteria, like *Escherichia coli* has been less extensively studied. This was the subject of the study described in CHAPTER 5. The prevalence of antibiotic resistant faecal *E. coli* of patients admitted to the surgical wards of three Dutch university affiliated-hospitals was prospectively analysed on admission, discharge, 1 and 6 months after discharge. In the study performed, hospitalisation on a population level did not seem to have a substantial effect on the prevalence of antibiotic resistant *E. coli* at the different time intervals. Nor did the dissimilarities of the patient characteristics and the variations in selection pressure of antibiotics between the three patient populations seem to influence the prevalence of antibiotic resistance. On surgical wards antibiotic use is still relatively low compared to other wards like haematology or ICUs, which results in a higher

selection pressure, and perhaps would lead to a more pronounced effect on the prevalence of antibiotic resistance. In addition, the average length of stay in these wards is usually longer and patients are often severely immunocompromised, which facilitates dissemination of and colonisation by antibiotic resistant bacteria. Studies about the effect of hospitalisation on the prevalence of antibiotic resistance in the commensal flora during and after hospitalisation should be encouraged, as the understanding of interaction between reservoirs is very important in revealing the complexity of antibiotic resistance.

Another very important reservoir of antibiotic resistance interacting with healthy humans in the community, is animal husbandry. In countries of the EU vancomycin resistant enterococci (VRE) are relatively frequently found in faecal samples of healthy humans in the community and in farm animals, which very likely caused by the use of avoparcin (a glycopeptide antibiotic like vancomycin) as a growth promoter in animal husbandry until April 1997. Occasionally, genetically related VRE isolates have been found in food animals, meat products, outpatients, and hospitalised patients suggesting that transmission between animals and humans can occur and may contribute to colonisation and subsequently infection in humans. In [CHAPTER 6](#), the genetic relationship of faecal vancomycin-resistant (VREF) and vancomycin-susceptible *Enterococcus faecium* (VSEF) (n=178) isolated from the same population of pigs, human healthy volunteers, hospitalised patients (from the Netherlands) and chickens (from the Netherlands and Greece) was studied by amplified-fragment length polymorphism (AFLP). The majority of VREF isolated from pigs, healthy volunteers and hospitalised patients grouped together (genetic similarity $\geq 65\%$). Furthermore, VSEF isolated from humans and pigs were found much more genetically diverse than VREF, whereas VREF and VSEF from chickens clustered together in a separate genogroup (genetic similarity $\geq 65\%$), clearly distinct from humans and pigs. This suggests that pigs seem a more important source of VREF for humans than chickens, and that human and pig derived VSEF seem much more heterogeneous than VREF. Why strains derived from chicken do not seem to persist or survive as well as pig strains in the human gut remains to be elucidated. More research on strain specific traits derived from different human and animal sources -like (virulence factors),

colonisation and persistence abilities- is warranted, as they may play a crucial role in the transmission and survival of resistant bacteria in the human gut.

The complexity of the various factors involved in the development and spread of antibiotic resistance can be summarised to 4 stakeholders: the bacteria, the host, antibiotic use and the environment. The correlation between antibiotic use and antibiotic resistance has been generally accepted. However, the fact that no clear direct quantitative correlation between the amounts of antibiotics used and the prevalence of resistance has been found, underlines the complexity of this observed correlation and emphasises the importance to study other factors involved. For example, in Chapter 3 the regional differences in antibiotic consumption did not result into marked differences in the prevalence of antibiotic resistance in these regions, whereas in Chapter 4 population density as a measure of crowding seemed to have a substantial effect on the prevalence of resistance found.

In order to maintain the low level of antibiotic resistance and use in the Netherlands, surveillance of antibiotic resistance on a regional and timely basis in non-clinical isolates in relation to antibiotic use is important. It provides epidemiological data to set up and control antibiotic guidelines and serves as an early warning for resistance to be expected in pathogenic bacteria. Besides the fact that most human antibiotic consumption takes place in the community, other reservoirs of resistance with a high use of antibiotics, like the hospital, animal husbandry, day care centres and nursing homes all interact in the community. Therefore the prevalence and degree of antibiotic resistance in the commensal flora of healthy volunteers in the community occupies a key position in resistance epidemiology and should be considered as a very important source to monitor.

GENERAL DISCUSSION

All national, European and international bodies, that have made reports or policy statements on the subject of antibiotic resistance, agree that it is necessary and of utmost importance to improve surveillance of antibiotic resistance and antibiotic usage. Global surveillance is necessary, since resistance genes show no respect for neither geographical nor international borders ¹. Moreover, global surveillance is the key to understand the magnitude and trends of resistance and to evaluate the impact of interventions ⁷. Local surveillance data are, however, important for clinicians needing guidance for therapy and for the management of local resistance problems ³. An individual hospital may have a different problem from a hospital only a few miles away.

Local and regional data can provide the basis for national and international surveillance data ^{2, 5}. Of course there are quite some obstacles in pooling information obtained locally or regionally to produce overall national data or to compare data internationally. Problems are bound to be encountered with the 1) study design, 2) selection of populations and bacterial species to be studied, 3) sampling methods, 4) susceptibility testing methodology, 5) handling and reporting of results, and, last but not least, 5) funding. This emphasises the importance of collaboration on both national and international levels, standardisation of methodologies, and of data interpretation and analysis. Never is the concept of 'think globally and act locally' more appropriate than in this context ⁴.

One of the objectives of surveillance is to guide therapy, but the primary objectives of bacterial resistance surveillance programmes are to provide data describing the prevalence and incidence of resistance within populations over time. In addition, the interaction with other populations as a result of exchange of resistant bacteria or resistance genes between populations can be assessed. Also the effect of changes in selection pressure (=antibiotic use) on the prevalence of antibiotic resistance is an important objective of resistance surveillance. This thesis shows that the prevalence and degree of antibiotic resistance in the commensal flora of healthy volunteers is

considered an important, so far mainly neglected, source to monitor. The commensal flora of healthy volunteers not only gives data on the prevalence of antibiotic resistance in general, but also provides information on problems that are going to arise in pathogenic bacteria. Therefore, it not only provides a basis for antibiotic prescribing and infection control policies, but also for resistance problems that might be encountered in the community and hospitals. Inevitably, healthy individuals living in the community will at some point have to attend a general practitioner or will be admitted to a hospital.

E. coli and enterococci used as faecal indicator bacteria in this thesis belong to the endogenous flora of humans and animals. They offer several advantages for population-based surveillance over clinical samples (biased) or zoonotic organisms (less commonly isolated and therefore less sensitive) due to the relative ease of sample collection, reproducibility, and the possibility to link prevalence and degree of resistance to antibiotic use in a population. In addition, the ability to compare populations makes it easy to study the transfer of resistance between populations and to target specific populations as reservoirs of resistance. This kind of approach offers a cost-effective method of surveillance, is easy to standardise and can be used all over the world.

Even when resistance surveillance data are of good quality, they are frequently not translated into information for public health action. For too long, the surveillance of antibiotic resistance has been the territory of a selected and relatively 'closed' circle of hospital microbiologists, clinicians, and infection control staff and was only aimed at providing information for therapy and local action and sometimes a scientific publication. However it provided relatively little to the understanding of the impact of resistance in terms of rates of morbidity and mortality, and costs. Even though we can clearly say resistance is costly, there are only a few reports on this subject⁶. In order to convince government authorities to put more funds into confronting this problem, data on increased morbidity, mortality and costs are essential. There is a need for greater epidemiological rigor in resistance surveillance systems so that results can be linked to the incidence, prevalence and outcome of infection. Resistance data need to be

transformed into a constant flow of information that can be interpreted by public health policymakers ⁷.

REFERENCES

1. Bax R, Bywater R, Cormaglia G, Goossens H, Hunter P, Isham V, et al. Surveillance of antimicrobial resistance - what, how and whither? *Clin Microbiol Infect* 2001;7:316-25.
2. Huovinen P, Cars O. Control of antimicrobial resistance: time for action. *British medical journal* 1998;317:613-4.
3. Livermore DM, MacGowan AP, Wale MCJ. Surveillance of antimicrobial resistance. *British medical journal* 1998;317:614-5.
4. Masterton RG. Surveillance studies: how can they help the management of infection? *J Antimicrob Chemother* 2000;46 Suppl. T2:53-8.
5. O'Brien TF. The global epidemic nature of antimicrobial resistance and the need to monitor and manage it locally. *Clin Infect Dis* 1997;24 Suppl 1:S2-8.
6. Rubin RJ, Harrington CA, Poon A, Dietrich K, Greene JA, Moiduddin A. The economic impact of *Staphylococcus aureus* infection in New York City hospitals. *Emerg Infect Dis* 1999;5:9-17.
7. Williams RJ. Globalization of antimicrobial resistance: epidemiological challenges. *Clin Infect Dis* 2001;33 Suppl 3:S116-7.

Nederlandse Samenvatting

Infecties veroorzaakt door antibiotica resistente bacteriën vormen een toenemend probleem in de volksgezondheid. Wanneer een infectie veroorzaakt wordt door een resistente bacterie, kan dit leiden tot falen van een ingestelde antibiotica therapie met als gevolg ernstigere ziektesymptomen, een verlenging van de ziekteduur en zelfs een verhoogde sterftekans. Bovendien is kostbaar laboratorium onderzoek noodzakelijk om na te gaan voor welk antibioticum de bacterie nog wel gevoelig is. Vaak zal er één van de nieuwere antibiotica gebruikt moeten worden, die een grotere kans op ongewenste bijwerkingen hebben en altijd duurder zijn. Tot voor kort werd dit niet als een groot probleem gezien, omdat de farmaceutische industrie jaarlijks met nieuwe antibiotica op de markt kwam. Er is echter nog nooit een antibioticum ontwikkeld, waartegen bacteriën geen resistentie ontwikkeld hebben.

Niet alleen is het aanbod van nieuwe antibiotica heden ten dage sterk verminderd, maar ook komt steeds meer gecombineerde resistentie, dus tegen verschillende soorten antibiotica, bij bacteriën voor: de zogenaamde multiresistente bacteriën. Met name voor patiënten op de intensive care met een sterk verminderde weerstand en een hoge vatbaarheid voor infecties, is het van groot belang dat infecties zeker en snel bestreden kunnen worden. Bij deze patiënten is vaak geen tijd om uitgebreid en tijdrovend laboratorium onderzoek te doen en dient men in geval van een infectie te kunnen vertrouwen op een empirisch ingestelde therapie. Als deze therapie faalt bestaat er een gerede kans op overlijden van de patiënt. Het geschatte aantal ziekenhuis patiënten dat kwam te overlijden ten gevolge van infecties veroorzaakt door resistente bacteriën lag in de Verenigde Staten in 1992 op 13 000 gevallen en dit aantal is sindsdien alleen nog maar toegenomen.

De opkomst van antibiotica resistentie is in drie stappen onder te verdelen. Allereerst moet een bacterie resistentie vergaren middels een mutatie of een resistentie gen overnemen van andere reeds resistente bacteriën uit zijn omgeving. Dit gebeurt spontaan en hierop is aanwezigheid van antibiotica in het milieu van de bacterie niet of nauwelijks van invloed. Of deze enkele resistente bacterie vervolgens weer verdwijnt of uitgroeit tot een resistente populatie hangt in grote mate af van selectiedruk veroorzaakt door antibiotica. Door het gebruik van antibiotica worden de bacteriën die voor die antibiotica gevoelig zijn gedood of in hun groei geremd, waardoor de

bacteriën die resistent zijn voor dit antibioticum alle ruimte hebben om zich te vermenigvuldigen en de open gevallen plaatsen van de gedode gevoelige bacteriën op te vullen. Hoe meer antibiotica er gebruikt worden hoe meer selectiedruk dit te weeg zal brengen, en hoe makkelijker het is voor resistente bacteriën zich verder te ontwikkelen. Naast de selectiedruk van antibiotica, is de disseminatie van resistente bacteriën ook een erg belangrijke factor voor de verspreiding van antibiotica resistentie. Deze disseminatie kan door direct of indirect contact plaatsvinden tussen gastheren (mens of dier) en kan leiden tot overdracht en kolonisatie van resistente bacteriën of overdracht van resistentie genen aan de eigen bacterie flora van een nieuwe gastheer.

Antibiotica zijn niet selectief en doden niet alleen ziekteverwekkende bacteriën, maar iedere gevoelige bacterie die ermee in contact komt. Het grootschalige gebruik van antibiotica gedurende de laatste halve eeuw heeft daardoor niet alleen geleid tot antibiotica resistentie in pathogene bacteriën, maar ook tot grote aantallen resistente bacteriën in de darmflora van gezonde mensen en dieren, en het milieu. Antibiotica resistentie die wordt waargenomen bij pathogene bacteriën is enkel het topje van de resistentie ijsberg.

Er wordt veel onderzoek gedaan naar de resistentie ontwikkeling van pathogene bacteriën die infecties veroorzaken, aangezien dit natuurlijk een direct effect heeft op de effectiviteit van het medisch handelen en falen van therapie. Daarnaast kan het ook leiden tot een toename in de ernst van de ziekte, ziekteduur en mortaliteit, maar ook tot kostenverhoging van de gezondheidszorg. De darmflora als een omvangrijk reservoir van resistente bacteriën en genen, waar (potentieel) pathogene bacteriën naar believen uit kunnen putten wordt echter vaak onderschat. Resistentie waargenomen bij darmbacteriën kan zelfs fungeren als een waarschuwingssysteem voor te verwachten resistentie in pathogene bacteriën. Naast de uitwisseling van resistentie genen van bacteriën die in de darmflora leven of de darmflora enkel passeren, kunnen darmbacteriën zelf ook infecties veroorzaken. *Escherichia coli*, een voornamelijk bewoner van de darmflora, is bijvoorbeeld een belangrijke veroorzaker van urineweginfecties.

Het ziekenhuis is een unieke omgeving voor de ontwikkeling van antibiotica resistente

bacteriën. Dit komt met name door het hoge antibiotica gebruik (selectie) en de hoge dichtheid van patiënten en veelvuldige contacten met behandelaars en verpleging, die kunnen fungeren als transportmiddel (disseminatie). Daarnaast hebben ziekenhuis patiënten vaak een verminderde weerstand. Buiten het ziekenhuis vindt echter het grootste gedeelte van antibiotica consumptie plaats, zo'n 80% van het totaal gebruik door mensen. En dan hebben we het alleen nog maar over het humaan gebruik. Minstens zoveel antibiotica worden daarnaast nog gebruikt in de veehouderij en niet alleen voor behandeling en preventie van bacteriële infecties bij zieke dieren, maar ook als middel om slachtdieren sneller te laten groeien.

In dit proefschrift is er gekeken naar het voorkomen van resistentie bij darmbacteriën van gezonde mensen levend in de samenleving, aangezien de selectiedruk van antibiotica en risico factoren betrokken bij de ontwikkeling van antibiotica resistentie duidelijk verder reiken dan ziekenhuizen. In de verschillende hoofdstukken is er gekeken naar de relatie tussen het gebruik van antibiotica in de Nederlandse samenleving op regionaal niveau (Hoofdstuk 3) en in de tijd (Hoofdstuk 2), het effect van bevolkingsdichtheid (Hoofdstuk 4) en de rol van ziekenhuisopname (Hoofdstuk 5) op het voorkomen van antibiotica resistentie bij darmbacteriën. Daarnaast is in Hoofdstuk 6 gekeken of er genetische verwantschap bestaat tussen resistente en gevoelige darmbacteriën geïsoleerd uit mens en dier, m.a.w. zijn resistentie bacteriën in de darmflora van gezonde mensen deels afkomstig van dieren. Hieronder zullen de bevindingen uit de verschillende hoofdstukken kort besproken worden. In de hoofdstukken zijn de darmbacteriën *Escherichia coli* en enterococci gebruikt als indicator bacterie, aangezien zij twee voornamelijk bewoners zijn van het darmkanaal.

HOOFDSTUK 2. Van 1996 tot 1999 is het totale antibioticagebruik in de Nederlandse samenleving vrijwel gelijk gebleven; 3.542 en 3.598 DDD per 1000 inwoners per jaar. (DDD staat voor 'defined daily dosage.' Een kuur die wordt voorgeschreven door een huisarts bestaat gemiddeld uit 8,6 DDD.) Er vonden echter wel veranderingen plaats in de mate van gebruik van bepaalde soorten antibiotica door de introductie van nieuwe antibiotica. Zorgwekkend was de waargenomen toename van fluoroquinolones gebruik met 18% in combinatie met de waargenomen stijging in ciprofloxacin resistente *E. coli* van nul naar 2% in de darmflora van gezonde vrijwilligers. In eerste

instantie lijkt deze toename minimaal, maar waar eerst geen resistentie werd waargenomen, is resistentie nu in opkomst. Hiernaast was er een significante afname in het voorkomen van vancomycine resistente enterokokken (VRE) in de darmflora van gezonde vrijwilligers. Vancomycine is een analoog van avoparcine, dat werd gebruikt als groeibevorderaar in de veeteelt tot April 1997, en een reservoir van VRE veroorzaakt heeft bij slachtdieren. Antibiotica resistente bacteriën bij slachtdieren kunnen via de voedselketen in de darmflora van mensen terechtkomen (zie paragraaf Hoofdstuk 6). Het avoparcine verbod heeft dus niet alleen geleid tot een daling van het voorkomen van VRE in de darmflora van slachtdieren maar ook tot een significante daling in VRE bij de mens, terwijl het vancomycine gebruik bij de mens constant was gebleven.

HOOFDSTUK 3. Duidelijke regionale verschillen in het gebruik van antibiotica zijn waargenomen voor de steden Groningen, Maastricht en Rotterdam. Dit gold zowel voor het totale gebruik (11,19, 10,84 en 7,16 DDD per 1000 bewoners per dag) als verschillen in het gebruik van specifieke groepen antibiotica, zoals het hoger gebruik van macrolides in Rotterdam (1,77 DDD/1000 inwoners/dag). Wat betreft het voorkomen van antibiotica resistentie bij zowel *E. coli* als enterokokken, zijn er echter geen significante regionale verschillen gevonden in deze studie. Mogelijk kunnen de verschillen in antibiotica gebruik in de nabije toekomst wel leiden tot regionale verschillen in antibiotica resistentie.

HOOFDSTUK 4. Disseminatie van (resistente) bacteriën van patiënt naar patiënt direct of indirect via de verpleging wordt bevorderd door het feit dat in ziekenhuizen de patiënten dichtheid hoog is. Buiten het ziekenhuis zou een hoge bevolkingsdichtheid ook opgevat kunnen worden als een bevorderaar voor disseminatie van bacteriën. In Hoofdstuk 4, werd daardoor antibiotica gebruik uitgedrukt in DDD per vierkante kilometer per dag naast DDD per 1000 inwoners per dag, voor de steden Groningen (Nederland), Athene (Griekenland) en St. Johns (Canada). Er werd een veel sterkere correlatie gevonden tussen het voorkomen van antibiotica resistente bacteriën in de darmflora van gezonde vrijwilligers en het gebruik van antibiotica per vierkante kilometer dan per 1000 inwoners. Deze resultaten geven aan dat ook bevolkingsdichtheid een belangrijke factor is en medebepalend voor

de mate van antibiotica resistentie in een populatie. In de resistentie epidemiologie dient dan ook hieraan aandacht geschonken te worden.

HOOFDSTUK 5. Zoals vele studies hebben aangetoond is het ziekenhuis een unieke broedplaats voor resistente pathogene bacteriën. Over het effect van ziekenhuisopname op de darmflora van patiënten is echter nog niet veel bekend. In Hoofdstuk 5 wordt een studie beschreven waarbij het voorkomen van resistente *E.coli* in de darmflora van patiënten voor ziekenhuisopname, bij ontslag en 1 en 6 maanden na ontslag bepaald is. De studiepopulatie bestond uit patiënten die werden opgenomen op de chirurgische afdelingen van de Academische ziekenhuizen in Groningen, Maastricht en Rotterdam. In deze studie zijn er geen significante verschillen gevonden op de tijdstippen waar het voorkomen van antibiotica resistente *E. coli* werd bepaald. Er waren ook geen duidelijke verschillen in het voorkomen van antibiotica resistentie tussen de verschillende ziekenhuispopulaties, ondanks de duidelijke verschillen in populatie karakteristieken. Op chirurgische afdelingen is het antibiotica gebruik laag vergeleken met Intensive Care Units en hematologie afdelingen. Hier is dus de selectiedruk veel hoger dan op chirurgische afdelingen. Ook is de ligduur op deze afdelingen hoger en is de weerstand van de patiënten veel vaker ernstig verminderd, wat de disseminatie en kolonisatie van antibiotica resistente bacteriën in de darmflora bevordert, en zou kunnen leiden tot een duidelijker effect op het voorkomen van antibiotica resistentie in de darmflora. Nader onderzoek naar de invloed ziekenhuisopname op de antibiotica resistentie in de darmflora bij dit type patiënten en de interactie van verschillende resistentie reservoirs, lijkt dan ook dringend gewenst.

HOOFDSTUK 6. Een belangrijk reservoir van antibiotica gebruik in de samenleving is het grootschalig gebruik van antibiotica als groeibevorderaar en voor infectie preventie in de veeteelt. Zoals al eerder besproken heeft het gebruik van avoparcine zeer waarschijnlijk geleid tot het voorkomen van vancomycine resistente enterokokken (VRE) in de darmflora van gezonde individuen. Genetisch verwante VRE stammen zijn regelmatig gevonden bij varkens, vleesproducten, gezonde individuen, en zelfs ziekenhuispatiënten. Deze bevindingen suggereren een transmissie route tussen dier en mens, wat betekent dat resistente bacteriën afkomstig van dieren kunnen bijdragen aan de kolonisatie en infecties bij de mens. In hoofdstuk 6 hebben we niet alleen gekeken

naar de genetische verwantschap van vancomycine resistente maar ook van vancomycine gevoelige enterokokken (VSE) afkomstig van verschillende bronnen. Uit de studie bleek dat VRE afkomstig van gezonde mensen en varkens sterk verwant zijn, terwijl VRE afkomstig van kippen een duidelijk aparte groep vormden samen met de VSE afkomstig van kippen. Daarentegen, waren de VSE afkomstig van varkens en gezonde mensen veel heterogener dan VRE, en was er geen duidelijke clustering van deze VSE stammen. Deze bevindingen suggereren dat varkens een belangrijkere bron zijn van VRE voor mensen, dan kippen. Waarom bacteriën afkomstig van kippen in tegenstelling tot varkens minder goed lijken te overleven in de darmflora van de mens blijft een vraag. Onderzoek naar specifieke karakteristieken zoals virulentie factoren, kolonisatie en persistentie mogelijkheden van bacteriën afkomstig uit verschillende menselijke en dierlijke bronnen is nodig om de invloed van deze factoren op de overdracht en het overleven van resistente bacteriën in de darmflora van de mens te bepalen.

De verscheidenheid in factoren van invloed op de ontwikkeling en verspreiding van antibiotica resistentie kan worden samengevat in 4 onderdelen: de bacterie, de gastheer, antibiotica gebruik en de omgeving. Alhoewel de relatie tussen antibiotica gebruik en antibiotica resistentie algemeen is geaccepteerd, blijft de kwantitatieve correlatie tussen beide achterwege. Dit benadrukt des te meer de complexiteit van het antibiotica resistentie fenomeen, en benadrukt het belang verder te kijken dan antibiotica gebruik in het gevecht tegen antibiotica resistentie. Een duidelijk voorbeeld hiervan staat beschreven in Hoofdstuk 4, waar antibiotica gebruik alleen geen duidelijke correlatie vertoonde met het voorkomen van resistentie terwijl dit wel het geval bleek wanneer bevolkingsdichtheid bij de vergelijking betrokken werd.

Van groot belang voor het behoud van de lage mate van antibiotica resistentie en gebruik in Nederland, is het monitoren van antibiotica resistentie in de darmflora van gezonde vrijwilligers in de samenleving zowel op regionaal niveau als in de tijd. Naast resistentie gevonden in pathogene bacteriën zouden dergelijke epidemiologische data de basis moeten vormen voor het opzetten en controleren van antibiotica richtlijnen en

fungeren als een waarschuwingssysteem voor resistentie die op korte termijn verwacht kan worden in pathogene bacteriën. Behalve het feit dat de grootste hoeveelheid antibiotica door mensen buiten het ziekenhuis gebruikt worden, vindt in deze open populatie ook een interactie plaats van verschillende resistentie reservoirs zoals ziekenhuizen, kinderdagverblijven, verpleeghuizen en intensieve veehouderij. Daarom dient onderzoek naar antibiotica resistentie in de darmflora van gezonde vrijwilligers een sleutelpositie in de resistentie epidemiologie in te nemen en is het niet alleen een erg belangrijke bron voor surveillance, maar ook een makkelijk toegankelijke.